



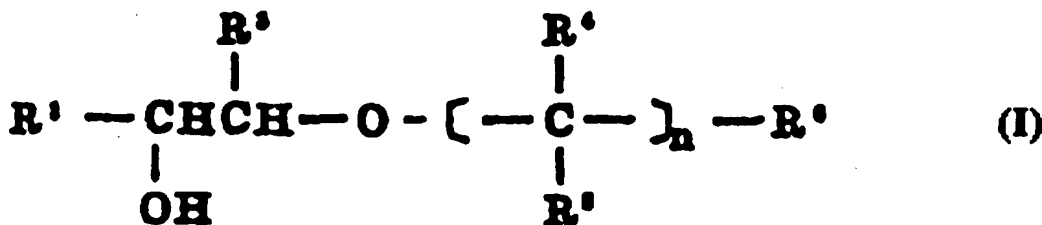
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 333/52, A61K 31/38, 31/135, 31/34, 31/395, 31/40, 31/495, 31/535		A1	(11) 国際公開番号 WO96/12717
		(43) 国際公開日 1996年5月2日(02.05.96)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02162 (22) 国際出願日 1995年10月20日(20.10.95) (30) 優先権データ 特願平6/284272 1994年10月25日(25.10.94) JP 特願平6/284273 1994年10月25日(25.10.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小野 哲(ONO, Satoshi)[JP/JP] 〒930 富山県富山市中島3-2-5 Toyama, (JP) 前川睦子(MAEKAWA, Mutsuko)[JP/JP] 〒939 富山県富山市下熊野65-5 Toyama, (JP) 平田一成(HIRATA, Kazumari)[JP/JP] 〒939 富山県富山市太田80-59 Toyama, (JP) 成田弘和(NARITA, Hirokazu)[JP/JP] 〒930 富山県富山市奥田本町6-40 Toyama, (JP)		(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CZ, HU, JP, KR, NZ, PL, RO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

Best Available Copy

(54) Title : POTENTIATOR FOR NERVE GROWTH FACTOR ACTIVITY CONTAINING 1,2-ETHANEDIOL DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤

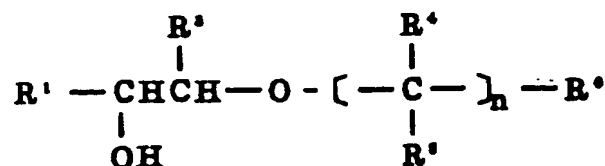


(57) Abstract

A 1,2-ethanediol derivative represented by general formula (I) or a salt thereof (wherein R¹ represents optionally substituted phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl or heterocyclic group; R² represents hydrogen, alkyl or a hydroxyl-protecting group; R³ represents hydrogen or lower alkyl; nR⁴'s and nR⁵'s represent each independently hydrogen or lower alkyl; R⁶ represents optionally substituted amino or a nitrogenous heterocyclic group, or ammonio; and n represents an integer of 0 to 6). The compound has an excellent effect of potentiating the nerve growth factor activity and is useful as a remedy for various diseases caused by central or peripheral nervous system degeneration, such as senile dementia of Alzheimer type, Huntington's chorea, various types of neuropathy and Riley-Day syndrome, traumatic neurosis and amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

(57) 要約

一般式〔I〕の



(式中、R¹ は、置換されていてもよいフェニル，ナフチル，インデニル，インデニル，テトラヒドロナフチルまたは複素環式基を；R³ は、水素原子または低級アルキル基もしくはヒドロキシル保護基を；R⁴ は、水素原子または低級アルキル基を；n 個の R⁴ および R⁵ は、それぞれ同一または異なって水素原子または低級アルキルを；R² は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0～6 の整数を、それぞれ示す。)

1，2－エタンジオール誘導体またはその塩は、NGF作用の増強効果を有し、中枢神経系および末梢神経系の変性による各種の疾患、たとえば、アルツハイマー型痴呆症，ハンチントン舞蹈病，各種ニューロパシーおよびレイ・デイ症候群，外傷性神経障害，筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの治療薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GR	ギリシア	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	IE	アイルランド	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	IT	イタリア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BH	バーレーン	JP	日本	MG	マダガスカル	SS	スーダン
BR	ブラジル	KE	ケニア	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
BS	バハマ	KH	カンボジア	ML	マリ	TD	チャド
BT	ブータン	LA	ラオス	MN	モンゴル	TG	トーゴ
BV	ブーヴィー	MO	モロッコ	MR	モーリタニア	TH	タイ
CA	カナダ	MY	マレーシア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CC	中東	NL	オランダ	MX	メキシコ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	NO	ノルウェー	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	NZ	ニュージーランド	NG	ナイジェリア	UA	ウクライナ
CH	スイス	PL	ポーランド	NI	ニカラガ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール			NP	ネパール	US	米国
CM	カメルーン					UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国					VN	ベトナム
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						

明細書

1.2 —エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤

5 技術分野

本発明は、神経成長因子（Nerve Growth Factor:以下NGFと称する。）の作用を増強する1.2—エタンジオール誘導体またはその塩に関する。

背景技術

NGFが、末梢神経系において交感神経細胞および知覚神経細胞の生存維持および神経突起の伸長などの作用を有すること〔フィジオロジカル・レビュー(Physiol. Rev.)、第60巻、第1284-1335頁(1980年)；アニュアル・レビュー・オブ・バイオケミストリー(Ann. Rev. Biochem.)、第51巻、第845-868頁(1982年)〕、また、大細胞性神経投射領域（海馬、新皮質、嗅覚）やこれらの神経の細胞体領域（中隔野、フローカ対角帯、マイネルト基底核）においてNGFが高濃度で存在し、大細胞性コリン作動性神経の神経栄養因子として作用していること〔エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第4巻、第1389-1393頁（1985年）〕が知られている。

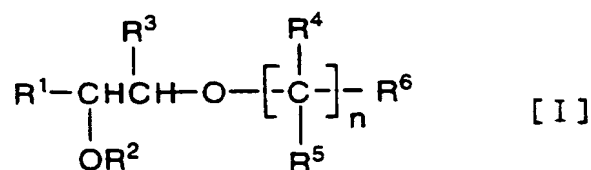
NGFは、アルツハイマー型痴呆症〔サイエンス (Science) 第232巻、第1341頁(1986年)〕およびハンチントン舞蹈病〔ニューロサイエンス・レター(Neurosci. Lett.)、第40巻、第2号、第161-164頁(1992年)〕などの中枢性神経の疾患や各種ニューロパシー〔糖尿病性ニューロパシー〔ブレイン・リサーチ(Brain Res.)、634巻、第7-12頁(1994年)〕、薬剤で引き起こされるニューロパシー〔ブレイン・リサーチ(Brain Res.)、640巻、第195-204頁(1994年)〕など〕、リレイ・デイ(Riley-Day)症候群〔日本臨床、第50巻、第4号、第178-183頁(1992年)〕、外傷性神経障害〔ファーマコロジカル・セラピー (Pharmacol Ther.)、第65巻、第1号、第1-16頁(1995年)〕、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)〔ネイチャー・メディシン (Nature Medicine)、第1巻、第2号、第168-172頁(1995年)〕などの末梢神経の疾患との関係が注目されている。

NGFまたはNGF様作用を示す物質を、上記の中枢性神経および末梢神経の疾患の治療などに用いる試みがなされている〔脳と神経、第43巻、第12号、第

1101-1112頁(1991年) など]。しかし、それらの物質はいずれも蛋白質であり、医薬として用いる場合、安定性、抗原性などが問題となる。それ故、NGFの作用を増強する医薬として有用な化合物が求められている。

発明の開示

- 5 かかる状況下において、本発明者らは、鋭意研究を行った結果、次の一般式



10

- 「式中、 R^1 は、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルまたは複素環式基を； R^2 は、水素原子または低級アルキル基もしくはヒドロキシル保護基を； R^3 は、水素原子または低級アルキル基を； n 個の R^4 は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を；
15 n 個の R^5 は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； R^6 は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0または1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表される1,2-エタンジオール誘導体またはその塩が、神経成長因子の作用を増強することを見だし、本発明を完成するに至った。

- 20 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。

- ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの C_{1-6} アルキル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などの C_{2-6} アルケニル基を；低級アルケニルオキシ基とは、 C_{2-6} アルケニル—O—基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などの C_{3-6} シクロアルキル基を；低級アルコキシ基とは、 C_{1-6} アルキル—O—基を；
- 25

低級アルキルチオ基とは、 C_{1-6} アルキル—S—基を；ハロ低級アルキル基とは、ハロゲン— C_{1-6} アルキル基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、アリール—O—基を；アル低級アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよび

5 フェネチル基などのアル C_{1-4} アルキル基を；アル低級アルコキシ基とは、アル C_{1-4} アルキル—O—基を；アル低級アルキルチオ基とは、アル C_{1-4} アルキル—S—基を；アル低級アルケニル基とは、アル C_{2-4} アルケニル基を；低級アルキレンジオキシ基とは、たとえば、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などの C_{1-4} アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、たとえば、ホルミ

10 ル、アセチルおよびブチリル基などの C_{1-6} アシル基を；アロイル基とは、アリール—CO—基を；低級アルキルスルホニル基とは、 C_{1-6} アルキル— SO_2 —基を；アル低級アルキルスルホニル基とは、アル C_{1-6} アルキル— SO_2 —基を；アリールスルホニル基とは、アリール— SO_2 —基を；アリールスルホニルアミノ基とは、アリール— SO_2NH —基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、

15 C_{1-6} アルキル— SO_2NH —基を；ジ低級アルキルアミノ基とは、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などの $(C_{1-6}$ アルキル) $_2N$ —基を；アンモニオ基とは、たとえば、トリメチルアンモニオおよびトリエチルアンモニオ基などのトリ低級アルキルアンモニオ基を；含窒素複素環式基とは、たとえば、

20 ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ブ

25 リニルおよびインダゾリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；また、複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基並びにたとえば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノ

キサリル、ジヒドロキノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル
5 およびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれた少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；そして複素環式カルボニル基とは、複素環式-CO-基
10 を意味する。

R¹におけるフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよび複素環式基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、低級アルキル、アリール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキ
15 ルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基または保護されているアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、オキシ基および低級アルキレンジオキシ基などが挙げられる。

20 R¹のフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよび複素環式基の置換基における低級アルキル、アリール、アル低級アルキル、低級アルコキシ、アル低級アルコキシ、アリールオキシ、カルバモイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルケニル、低級アルケニルオキシ、アル低級アルキルチオ、アル低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルキルスル
25 ホニルアミノ、アリールスルホニルアミノおよび複素環式基並びにR⁶における含窒素複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲンで置換されていてもよいアリール基、ハロゲンで置換されていても

- よいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ハロ低級アルキル基、低級アシル基、アル低級アルキル基、アル低級アルケニル基、複素環式基、複素環式カルボニル基、オキソ基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら1種以上の置換基で置換されて
- 5 いてもよい。

- R^1 における置換基のアミノ基および R^6 におけるアミノ基の置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいヒドロキシまたは保護されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、低級アシル基、アル低級アルキル基、複素環式
- 10 基、オキソ基で置換されていてもよい複素環式カルボニル基、アダマンチル基、低級アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基が挙げられ、これら1種以上の置換基で置換されていてもよい。

- R^2 のヒドロキシル保護基および置換基中にあるヒドロキシル基、カルボキシル基およびアミノ基の保護基としては、プロテクティブ・グループス・イン・
- 15 オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W. Greene)(1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)] に記載された通常のヒドロキシル基、カルボキシル基およびアミノ基の保護基が挙げられ、特に、ヒドロキシル基の保護基としては、たとえば、低級アルキル、低級アシル、テトラ
- 20 ヒドロピラニルおよび置換されていてもよいベンジルのようなアル低級アルキル基が挙げられる。

- 一般式 [I] の1,2-エタンジオール誘導体の塩としては、医薬として許容される塩であればよく、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの
- 25 鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸およびアスパラギン酸などのカルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩並びにナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩などが挙げられる。

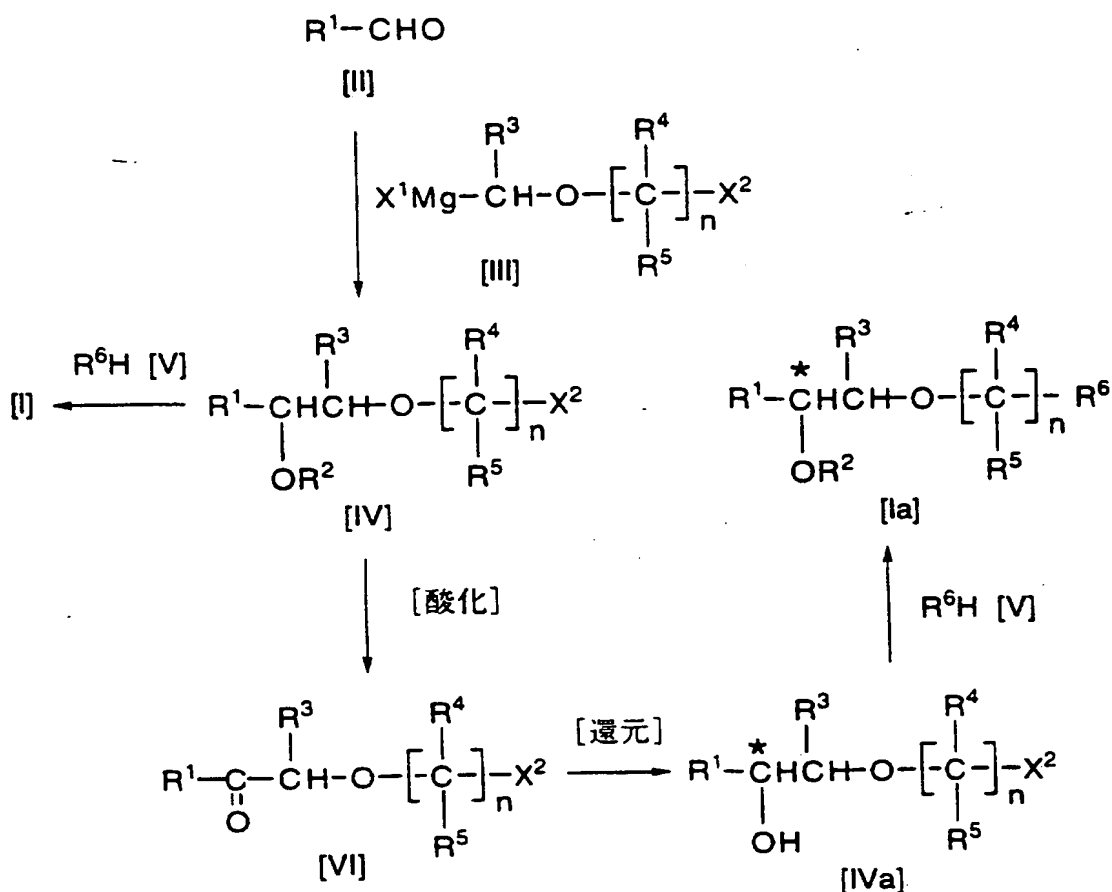
一般式 [I] の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩において、異性体

(たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

5 一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、医薬上許容される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤助剤を適宜用いて、常法により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤または注射剤などの製剤とし、経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜
10 選択できるが、経口投与の場合、通常成人に対して1日0.01~500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

次に、一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩の製造法について説明する。

一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、特開平 3-4 7 1 5 8 号公報、特開平 3-1 9 7 4 2 2 号公報、特開平 3-2 3 2 8 3 0 号公報または特開平 4-9 5 0 7 0 号公報などに記載の方法 または自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、たとえば、以下に示す各製造法によって製造することができる。



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および n は、前記したと同様の意味を有し、また*は、不斉炭素を、 X^1 および X^2 は、ハロゲン原子を示す。」

20 製造法 1

(1)一般式 [II] の化合物に一般式 [III] の化合物を反応させることにより、一般式 [IV] の化合物またはその塩を製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；並びにベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

この反応において、一般式 [III] の化合物の使用量は、一般式 [II] の化合物に対して0.8～100倍モル、好ましくは、0.8～10倍モルである。

この反応は通常、 $-78^\circ\text{C} \sim +100^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 $-78^\circ\text{C} \sim +50^\circ\text{C}$ で、5分間～

24時間実施すればよい。

得られた一般式 [IV] の化合物またはその塩は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

5 なお、ここで使用される一般式 [III] の化合物は、自体公知の方法、たとえば、
ブレティン・ド・ラ・ソシエテ・シミク・ド・フランセ (Bull.
Soc.Chim.Fr.), 1967(5), 第1533～1540頁に記載されている方法で製造することがで
きる。

10 (2)一般式 [IV] の化合物またはその塩に一般式 [V] の化合物またはその塩を、
触媒の存在下または不存在下、および塩基の存在下または不存在下で反応させる
ことにより、一般式 [I] の化合物またはその塩を製造することができる。

15 この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば
よく、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；
テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；エタノール、プロパノ
ールおよびブタノールなどのアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；
N,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；並びに水などが挙げられ、こ
れらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる触媒としては、たとえば、ヨウ化カリウムおよ
びヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

20 必要に応じて用いられる触媒の使用量は、一般式 [IV] の化合物またはその塩
に対して、0.1～1倍モルである。

25 また、必要に応じて用いられる塩基としては、たとえば、トリエチルアミン、
ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-
7-エン (DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭
酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられ、また、
一般式 [V] の化合物またはその塩を塩基として用いることもできる。

一般式 [V] の化合物もしくはその塩または必要に応じて用いられる塩基の使
用量は、一般式 [IV] の化合物またはその塩に対して、それぞれ、等モル以上、
好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、10～150℃、好ましくは、20～100℃で、10分～20時間実施す

ればよい。

また、上記各製造法において用いられる化合物または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることもできる。

5 上で述べた製造法における一般式 [II]、[III]、[IV]、[V]、の化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

10 一般式 [II]、[III]、[IV]、[V] の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

製造法 2

15 (1)一般式 [IV] の化合物を自体公知の方法たとえばモダン・シンセティック・リアクションズ第 2 版 (Modern Synthetic Reactions Second Edition)、[ハーバート・O. ハウス (Herbert. O. House) (1972 年)、W.A. ベンジャミン・インコーポレイテッド (W.A. Benjamin, Inc.)] などに記載された通常の方法で酸化することにより、一般式 [VI] の化合物またはその塩を製造することができる。

20 この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；並びにベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられ、これらの溶媒を 1 種または 2 種以上混合して使用してもよい。

得られた一般式 [VI] の化合物またはその塩は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

25 (2)一般式 [VI] の化合物を触媒の存在下または不存在下、および塩基の存在下または不存在下で自体公知の方法たとえばテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 33 巻 29 号 4102 頁などに記載された方法で還元することにより、一般式 [IVa] の化合物またはその塩を製造することができる。

(3) 製造法 1 (2) と同様に、一般式 [IVa] の化合物またはその塩に一般式 [V] の化合物またはその塩を、触媒の存在下または不存在下、および塩基の存在下また

は不存在下で反応させることにより、一般式 [I] の化合物またはその塩を製造することができる。

このようにして得られた一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法
5 によって単離精製することができる。また、一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を、たとえば、酸化反応、還元反応、付加反応、アシル化反応、アルキル化反応、スルホニル化反応、脱アシル化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自体公知の方法を適宜組み合わせることによって、
他の一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩に誘導すること
10 ができる。

次に、本発明化合物の製造法を具体的に参考例および製造例で示す。

なお、溶媒の混合比はすべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体はシリカゲル (70~230メッシュ) [メルク社製] を、中圧カラム
クロマトグラフィーにおける担体はLC Sorb SP-A-Si (ケムコ社製) を用いた。

15 本発明化合物を製造するための原料である一般式[II]の化合物は自体公知であるか、または自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、たとえば、以下に示す各参考例によって製造することができる。

参考例 1

(1) 3-フルオロ-4-メチルアニリン 25.0 g を水 250 ml に懸濁し、濃
20 塩酸 34.7 ml を加え、5℃に冷却する。この溶液に、亜硝酸ナトリウム 15.2 g の水 20 ml 溶液を 5~10℃で1時間を要し滴下する。得られた反応液を 50~60℃でジチオ炭酸 O-エチル カリウム 64.0 g の水 200 ml 溶液に1時間を要し滴下する。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル 300 ml を加え、有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、褐色油状のジチオ炭酸 O-エチル
25 S-(3-フルオロ-4-メチル) フェニルを得る。

(2) ジチオ炭酸 O-エチル S-(3-フルオロ-4-メチル) フェニルのメタノール 150 ml 溶液に、窒素雰囲気下室温で水酸化カリウム 22.4 g を加え、室温で5時間攪拌後、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール 34.8

mlを加え、6時間還流する。冷却後、不溶物を濾去し濾液を減圧下に濃縮する。得られた残留物に水300mlおよび酢酸エチル150mlを加え、有機層を分取し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=10：1]で精製すれば、油状の1,1-ジエトキシ-2-(3-フルオロ-4-メチルフェニルチオ)エタン43.6gを得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値:1.19(6H,t,J=7.0Hz),2.22(3H,d,J=2.0Hz),3.09(2H,d,J=5.4Hz),3.58(2H,q,J=7.0Hz),3.63(2H,q,J=7.0Hz),4.63(1H,t,J=5.4Hz),6.9-7.3(3H,m)

(3) 1,1-ジエトキシ-2-(3-フルオロ-4-メチルフェニルチオ)エタン43.6gのトルエン400ml溶液に、85%リン酸80mlを加え共沸脱水装置を用いて2.5時間還流する。冷却後、反応液に水600mlおよび酢酸エチル200mlを加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液；ヘキサン]で精製すれば、無色固体の4-フルオロ-5-メチル-ベンゾ[b]チオフェンと6-フルオロ-5-メチル-ベンゾ[b]チオフェンの混合物15.9gを得る。

(4) 4-フルオロ-5-メチル-ベンゾ[b]チオフェンと6-フルオロ-5-メチル-ベンゾ[b]チオフェンの混合物15.9gの四塩化炭素160ml溶液に、N-ブロモスクシンイミド17gおよび2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)0.31gを加えた後2時間還流する。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。得られた残留物を酢酸75mlおよび水75mlに懸濁し、ヘキサメチレンテトラミン26.8gを加えた後2時間還流する。冷却後、水150mlおよび酢酸エチル200mlを加え、有機層を分取する。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=15：1]で精製すれば4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド1.71gおよび6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド5.82gを得る。

各化合物の物性は、次の通りである。

- ・ 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr) cm^{-1} : 1684

NMR(CDCl_3) δ 値: 7.5-8.1(4H.m), 10.55(1H.s)

- ・ 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

5 IR(KBr) cm^{-1} : 1684

NMR(CDCl_3) δ 値: 7.3-7.6(2H.m), 7.67(1H.d, J=10.3Hz), 8.34, (1H.d, J=6.4Hz), 10.46(1H.s)

同様にして、次の化合物を得る。

- ・ 7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

10 IR(KBr) cm^{-1} : 1678

NMR(CDCl_3) δ 値: 7.2-7.8(3H.m), 8.16(1H.s), 10.60(1H.s)

- ・ 4-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr) cm^{-1} : 1674

NMR(CDCl_3) δ 値: 7.1-8.0(4H.m), 10.54(1H.s)

- 15 ・ 6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr) cm^{-1} : 1681

NMR(CDCl_3) δ 値: 7.3-7.6(2H.m), 8.18(1H.s), 8.41(1H.s), 10.51(1H.s)

- ・ 4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr) cm^{-1} : 1678

20 NMR(CDCl_3) δ 値: 7.3-8.2(4H.m), 10.66(1H.s)

- ・ 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr) cm^{-1} : 1678

NMR(CDCl_3) δ 値: 7.2-7.7(2H.m), 7.98(1H.s), 8.42(1H.s), 10.60(1H.s)

参考例 2

- 25 (1) ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド 5 g のベンゼン 100 ml 溶液に、エチレングリコール 20 ml および触媒量の p-トルエンスルホン酸を加え、共沸脱水装置を用いて 2 時間還流する。冷却後、水 200 ml および酢酸エチル 100 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られ

た残留物を、中圧カラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1〕で精製すれば無色固体の5—（1,3—ジオキソラン—2—イル）ベンゾ[b]チオフェン 6.12 gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:3.9-4.3(4H.m), 5.94(1H.s), 7.2-7.6(3H.m), 7.7-8.1(2H.m)

- 5 (2) 5—（1,3—ジオキソラン—2—イル）ベンゾ[b]チオフェン 1.5 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を—40℃に冷却後、同温度で1.6 Mのn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 4.55 ml を滴下する。反応液を—10℃まで昇温した後、再度—40℃に冷却し、ヨウ化メチル 0.45 ml を加える。室温まで昇温後、水 30 ml および酢酸エチル 30 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層
- 10 を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を、中圧カラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1〕で精製すれば無色固体の2—メチル—5—（1,3—ジオキソラン—2—イル）ベンゾ[b]チオフェン 1.45 g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:2.55(3H.s), 3.9-4.3(4H.m), 5.89(1H.s), 6.9-8.0(4H.m)

- 15 (3) 2—メチル—5—（1,3—ジオキソラン—2—イル）ベンゾ[b]チオフェン 1.5 g のアセトン 20 ml 溶液に、室温で触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え、同温度で30分撹拌する。反応後、減圧下に溶媒を留去し得られた残留物に水 20 ml および酢酸エチル 20 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を
- 20 水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去すれば、無色固体の2—メチルベンゾ[b]チオフェン—5—カルボアルデヒド 1.15 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹:1694

NMR(CDCl₃) δ 値:2.60(3H.s), 5.89(1H.s), 7.0-8.4(4H.m), 10.10 (1H.s)

参考例 3

- 25 (1) ベンゾ[b]チオフェン—5—カルボアルデヒド 3 g の酢酸 30 ml 溶液に、氷冷下臭素 1.43 ml を滴下する。反応液を室温まで昇温した後、同温度で3時間撹拌する。反応後、水 50 ml および酢酸エチル 50 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られ

た残留物を、中圧カラムクロマトグラフィー[溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝20：1]で精製すれば3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド4.2 gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:7.5-8.4(4H.m),10.19(1H.s)

- 5 (2) ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒドの代わりに3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒドを用い、参考例2(1)と同様にして3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:3.9-4.2(4H.m),5.93(1H.s),7.3-8.0(4H.m)

- 10 (3) 5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンの代わりに3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンを、テトラヒドロフランの代わりにジエチルエーテルを用い、参考例2(2)と同様にして3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒドを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:2.51(3H.s),7.0-8.4(4H.m),10.15(1H.s)

15 参考例4

ヨウ化メチルの代わりにN-フルオロベンゼンスルホンイミドを用い、参考例2(2)および参考例2(3)と同様にして5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンより2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒドを得る。

- 20 NMR(CDCl₃) δ 値:6.84(1H.d,J=2.0Hz),7.6-8.4(3H.m),10.09(1H.s)

参考例5

- 5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンの代わりに3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンを、テトラヒドロフランの代わりにジエチルエーテルを、ヨウ化メチルの代わりにN-フル
25 ルオロベンゼンスルホンイミドを用い、参考例2(2)および参考例2(3)と同様にして3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェンより3-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒドを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:6.99(1H.d,J=2.0Hz),7.7-8.4(3H.m),10.14(1H.s)

参考例6

(1) 5—(1,3—ジオキソラン—2—イル)ベンゾ[b]チオフェン 2.0 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に—78℃で 1.6 M の n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 6.06 ml を滴下する。反応液を—10℃まで昇温した後に再度—78℃に冷却し、臭素 1.55 g を加える。室温まで昇温後、水 30 ml および酢酸エチル 30 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を中間圧カラムクロマトグラフィー[溶離液；トルエン]で精製すれば無色固体の 2—プロモ—5—(1,3—ジオキソラン—2—イル)ベンゾ[b]チオフェン 2.45 g を得る。

10 NMR(CDCl₃) δ 値:3.9-4.3(4H.m),5.89(1H.s),7.2-8.0(4H.m)

(2) 2—プロモ—5—(1,3—ジオキソラン—2—イル)ベンゾ[b]チオフェン 2.5 g のトルエン 50 ml 溶液にフェニルトリ n-ブチルスズ 6.44 g およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.05 g を加え窒素雰囲気下、5 時間還流する。反応液を室温まで冷却した後に、水 30 ml および酢酸エチル 30 ml を加え不溶物を除去後、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=20：1]で精製すれば無色固体の 2—フェニル—5—(1,3—ジオキソラン—2—イル)ベンゾ[b]チオフェン 1.20 g を得る。

20 (3) 参考例 2 (3) と同様にして 2—フェニル—5—(1,3—ジオキソラン—2—イル)ベンゾ[b]チオフェンより 2—フェニルベンゾ[b]チオフェン—5—カルボアルデヒドを得る。

IR(KBr) cm⁻¹:1692

NMR(CDCl₃) δ 値:7.2-8.4(9H.m),10.13(1H.s)

25 同様にして、次の化合物を得る。

・ 3—フェニルベンゾ[b]チオフェン—5—カルボアルデヒドを得る。

IR(KBr) cm⁻¹:1686

NMR(CDCl₃) δ 値:7.3-8.1(8H.m),8.37(1H.m),10.09(1H.s)

参考例 7

(1) 3-フルオロ-4-メチルアニリンの代わりに4-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを用い、参考例1(1)および参考例1(2)と同様にして4-(2,2-ジエトキシエチルチオ)-2-メチル安息香酸メチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.20(6H.t.J=7.0Hz), 2.57(3H.s), 3.18(2H.d.J=5.4Hz), 3.3-3.8

5 (4H.m), 3.86(3H.s), 4.67(1H.t.J=5.4Hz), 7.0-7.3 (2H.m), 7.7-7.9(1H.m)

(2) 1, 1-ジエトキシ-2-(3-フルオロ-4-メチルフェニルチオ)エタンの代わりに4-(2,2-ジエトキシエチルチオ)-2-メチル安息香酸メチルを用い、参考例1(3)と同様にして4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルと6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルの混合物を得る。

(3) 水素化リチウムアルミニウム 0.37 g をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁した後、氷冷下で4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルと6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルの混合物 2 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を滴下する。室温まで昇温後、水 30 ml および酢酸エチル 30 ml を加え濾過後、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液：ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1]で精製すれば無色固体の4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-メタノールと6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-メタノールの混合物 1.7 g を得る。

(4) 4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-メタノールと6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-メタノールの混合物 1.7 g をクロロホルム 17 ml に溶解し、室温で二酸化マンガン 4.1 g を加え1時間還流する。反応後不溶物を濾去し濾液を減圧下に濃縮する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液：ヘキサン：トルエン = 1 : 1]で精製すれば無色固体の4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド 0.65 g および無色固体の6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド 0.48 g を得る。

各化合物の物性は、次の通りである。

・ 4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr)cm⁻¹:1673

NMR(CDCl₃) δ 値: 2.95(3H.s), 7.5-7.9(4H.m), 10.50(1H.s)

・ 6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド

IR(KBr)cm⁻¹:1696

5 NMR(CDCl₃) δ 値: 2.77(3H.s), 7.2-7.6(2H.m), 7.75(1H.s), 8.26 (1H.s), 10.35(1H.s)

参考例 8

参考例 6 と同様にして 4-アミノ-2-メトキシ安息香酸から 6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒドを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 3.99(3H.s), 7.33(2H.m), 7.42(1H.s), 8.28 (1H.s), 10.56(1H.s)

10 参考例 9

(1) ジイソプロピルアミン 2.04 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に -20℃ で 1.6 M の n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 9.19 ml を滴下する。同温度で 1 時間攪拌後、-70℃ に冷却し、同温度で 3,5-ジフルオロプロモベンゼン 3 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を 30 分を要し滴下する。反応液を -40℃ まで昇温した後、再び -70℃ に冷却し、同温度でヨウ化メチル 0.97 ml を加える。室温まで昇温後、水 80 ml および酢酸エチル 80 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 1]で精製すれば無色油状の 4-ブロモ-2,6-ジフルオロトルエン 1.98 g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 2.23(3H.t, J=1.5Hz), 7.00(2H.d, J=6.3Hz)

(2) 4-ブロモ-2,6-ジフルオロトルエン 1.98 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に -70℃ で 1.6 M の n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 5.7 ml を滴下する。同温度で 1 時間攪拌後、同温度で 2,2',2',2'-テトラエトキシジエチルジスルフィド 2.88 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を滴下する。室温まで昇温後、水 80 ml および酢酸エチル 80 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1]で精製すれば無色油状の 1,1-ジエト

キシ—2—(3,5—ジフルオロ—4—メチルフェニルチオ)エタン 2.1 g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 :1.20(3H.t,J=7.0Hz),1.23(3H.t,J=7.2Hz),2.1(3H.t,J=1.7Hz),
3.10(2H.d,J=5.6Hz),3.4-3.9(4H.m),4.64(1H.t, J=5.6Hz),6.87(2H.d,J=7.6Hz)

- 5 (3) 1,1—ジエトキシ—2—(3—フルオロ—4—メチルフェニルチオ)エタンの代わりに1,1—ジエトキシ—2—(3,5—ジフルオロ—4—メチルフェニルチオ)エタンを用い、参考例1(3)と同様にして4,6—ジフルオロ—5—メチルベンゾ[b]チオフェンを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:2.31(3H.t,J=1.9Hz),7.2-7.5(3H.m)

- 10 (4) 4,6—ジフルオロ—5—メチルベンゾ[b]チオフェン 0.48 g の四塩化炭素 5 ml に溶液に、N—ブロモスクシンイミド 0.92 g および 2,2'—アゾビス(イソブチロニトリル) 0.01 g を加えた後 16 時間還流する。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[溶離液;ヘキサン]で精製すれば無色固体の 5—ブロモメチル—4,6—ジフル
- 15 オロベンゾ[b]チオフェン 0.18 g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:4.67(2H.t,J=1.2Hz),7.2-7.5(3H.m)

- (5) 5—ブロモメチル—4,6—ジフルオロベンゾ[b]チオフェン 0.18 g の N,N—ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に酢酸カリウム 0.23 g を加え 60℃ で 1 時間攪拌する。室温まで冷却後、水 10 ml および酢酸エチル 10 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
- 20 グネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去すれば無色油状の 5—アセトキシメチル—4,6—ジフルオロベンゾ[b]チオフェン 0.14 g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:2.07(3H.S),5.31(2H.t,J=1.2Hz),7.3-7.6(3H.m)

- (6) 5—アセトキシメチル—4,6—ジフルオロベンゾ[b]チオフェン 0.14
- 25 g のメタノール 5 ml 溶液に室温で水酸化カリウム 0.03 g を加えた後、同温度で 30 分攪拌する。反応後、水 10 ml および酢酸エチル 10 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去すれば無色油状の 5—ヒドロキシメチル—4,6—ジフルオロベンゾ[b]チオフェン 0.12 g を得る。

NMR(CDCI₃) δ 値:4.88(2H.bs),7.2-7.6(3H.m)

- (7) 塩化オキサリル 0.22 ml の塩化メチレン 10 ml 溶液に -78℃ でジメチル
スルホキシド 0.35 ml を加え、5-ヒドロキシメチル-4,6-ジフル
オロベンゾ[b]チオフェン 0.20 g の塩化メチレン 3 ml 溶液を滴下する。同温
5 度で 1 時間攪拌後、トリエチルアミン 0.70 ml を加える。室温まで昇温後、水
10 ml および酢酸エチル 10 ml を加え有機層を分取する。得られた有機層を水お
よび飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下
に溶媒を留去後、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン〕
で精製すれば無色固体の 4,6-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボ
10 ルデヒド 0.20 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹:1696

NMR(CDCI₃) δ 値:7.4-7.6(3H.m),10.49(1H.s)

製造例 1

- (1) 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド 1.6 g のテ
15 ラヒドロフラン 30 ml 溶液に、-30℃ にて 1.6M の 2-クロロエトキシメチルマ
グネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 10 ml を 10 分間を要して滴下した後、
得られた混合物を氷冷下で 1 時間攪拌する。ついで、反応混合物を氷水 50 ml、酢
酸エチル 50 ml および塩化アンモニウム 2 g の混合物に導入し、6 N 塩酸で pH 2
に調整した後、同温度で 5 分間攪拌する。ついで、反応混合物を飽和炭酸水素ナ
20 トリウム水溶液で pH 6 に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水
および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧
下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トル
エン：酢酸エチル = 4 : 1〕で精製すれば、油状の 2-(2-クロロエトキシ)
-1-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エタノール 1.3 g を得
25 る。

(2) 2-(2-クロロエトキシ)-1-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン
-5-イル)エタノール 0.61 g、50% ジエチルアミン水溶液 3 ml、ヨウ化カリウ
ム 0.45 mg およびエタノール 20 ml の混合物を、3 時間還流する。ついで、反応混
合物に 50% ジエチルアミン水溶液 3 ml を加え、得られた混合物をさらに 3 時間還流

- する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチル30mlおよび水30mlを加え、6 N塩酸でpH 1.5に調整した後、水層を分取する。分取した水層を酢酸エチル10mlで洗浄し、酢酸エチル30mlを加え、炭酸カリウムでpH10.5に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水10mlおよび飽和食塩水10mlで順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をエタノール 6 mlに溶解させ、この溶液に5 N乾燥塩化水素-エタノール溶液 0.6mlおよびジエチルエーテル 6 mlを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、ジエチルエーテル-エタノール (1 : 1) の混合液 2 mlで洗浄した後、乾燥すれば、2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩 0.28gを得る。

融点 125-126℃

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.18(6H,t,J=7.3Hz), 2.9-4.0(10H,m), 5.0-5.4(1H,m), 5.6-5.8(1H,m), 7.4-8.2(4H,m)

- 15 同様にして、次の化合物を得る。

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 127-128℃

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.18(6H,t,J=7.3Hz), 2.9-4.1(10H,m), 5.1-5.4(1H,m), 5.6-5.8(1H,m), 7.4-8.0(4H,m)

- 20 ・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 119-120℃

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.15(6H,t,J=7.3Hz), 2.8-4.0(10H,m), 4.7-5.1(1H,m), 5.6-5.9(1H,m), 7.1-8.0(4H,m)

- 25 ・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 130-131℃

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.17(6H,t,J=7.3Hz), 2.8-4.0(10H,m), 4.86(1H,m), 5.6-5.9(1H,m),

7.1-8.0(4H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (3-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 106-107°C

- 5 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.17(6H.t,J=7.3Hz), 2.8-4.0(10H.m), 4.8-5.2(1H.m), 5.4-6.0(1H.m), 7.4-8.2(4H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 136-137°C

- 10 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.18(6H.t,J=7.3Hz), 2.54(3H.s), 2.8-4.0(10H.m), 4.7-5.0(1H.m), 5.3-5.8(1H.m), 7.0-8.0(4H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの 1/2 フマル酸塩

融点 137-138°C

- 15 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 0.99(6H.t,J=7.3Hz), 2.3-3.1(9H.m), 3.4-3.8(4H.m), 4.2-5.1(3H.m), 6.53(1H.s), 7.2-8.0(4H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (4-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 189-190°C

- 20 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.17(6H.t,J=7.2Hz), 2.57,(3H.s), 2.8-4.0(10H.m), 4.9-5.3(1H.m), 5.4-5.7(1H.m), 7.2-8.0(4H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

融点 144-145°C

- 25 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.17(6H.t,J=7.2Hz), 2.41,(3H.s), 2.7-4.1(10H.m), 4.8-5.3(1H.m), 5.4-5.8(1H.m), 7.2-8.1(4H.m)

・ 1 - (4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - [2 - (N,N-ジメチルアミノ) エトキシ] エタノールの塩酸塩

融点 148-149°C

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.17(6H.t,J=7.2Hz), 2.8-4.1(10H.m),5.1-5.4(1H.m),5.7-6.0(1H.m),7.3-8.2(4H.m)

・ 1 - (6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] エタノールの塩酸塩

5 融点 140-141°C

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.17(6H.t,J=7.2Hz), 2.6-4.1(10H.m),5.0-5.4(1H.m),5.7-6.1(1H.m),7.3-8.2(4H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

10 融点 131-135°C

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.18(6H.t,J=7.1Hz), 2.8-4.2(10H.m),4.7-5.1(1H.m),7.2-8.1(9H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

15 融点 158-160°C

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.14(6H.t,J=7.2Hz), 2.8-4.2(10H.m),4.7-5.1(1H.m),7.2-8.2(9H.m)

・ 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] - 1 - (6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩

20 融点 161-162°C

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.19(6H.t,J=7.3Hz),2.8-4.2(10H.m),3.87(3H.s),5.1-5.3(1H.m),7.2-7.6(3H.m),7.92(1H.s)

・ 1 - (4,6-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] エタノールの1/2フマル酸塩

25 融点 135-136°C

NMR(DMSO- d_6) δ 値:0.92(6H.t,J=7.0Hz),2.4-2.9(6H.m),3.4-3.9(4H.m),5.1-5.5(3H.m),6.50(1H.s),7.4-7.9(3H.m)

・ 1 - (4-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - [2 - (N,N-ジメチルアミノ) エトキシ] エタノールの塩酸塩

融点 150-151°C

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.35(6H.t.J=7.5Hz), 2.8-4.2(10H.m), 5.2-5.6(2H.m), 7.3-7.4(4H.m)

・ 1 - (6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - [2 - (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] エタノールの塩酸塩

5 融点 153-154°C

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.41(6H.t.J=7.5Hz), 2.6-4.2(10H.m), 5.3-5.6(2H.m), 7.2-7.5(2H.m),

7.99(1H.s), 8.17(1H.s)

・ 2 - [2 - (N,N-ジ-n-プロピルアミノ) エトキシ] - 1 - (6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノール

10 融点 143-144°C

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.95(6H.t.J=7.0Hz), 1.4-2.2(4H.m), 2.8-3.4(6H.m), 3.5-4.2(4H.m),

5.1-5.5(2H.m), 7.1-7.6(3H.m), 8.0-8.2 (1H.s)

・ 1 - (6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - (1-ピペラジニル) エタノール

15 融点 172-174°C

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.4-2.4(6H.m), 2.6-4.2(11H.m), 5.2-5.4(1H.m), 7.1-7.6(3H.m),

7.9-8.2(1H.m)

・ 1 - (6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) - 2 - (1-モルホリニル) エタノール

20 融点 198-200°C

NMR(DMSO-d₆) δ 値: 2.6-4.8(15H.m), 4.9-5.3(1H.m), 7.4- 8.2(4H.m)

製造例 2

(1) 塩化オキサリル 8.73 ml の塩化メチレン 90 ml 溶液に -70°C でジメチルスルホキシド 14.2 ml を 30 分かけて滴下する。同温度で 10 分間攪拌後、

25 同温度で 2 - (2-クロロエトキシ) - 1 - (6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル) エタノール 11 g の塩化メチレン 90 ml 溶液を 30 分かけて滴下する。同温度で 30 分間攪拌後、トリエチルアミン 50.2 ml を滴下する。室温まで昇温後、ジエチルエーテル 200 ml を加え不溶物を濾去した後に減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に水 200 ml および酢酸エチル 200 ml を加え 1

N塩酸でpH 1に調整後、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にジエチルエーテル50 mlを加え、不溶物を濾取すれば、無色固体の2—(2—クロロエトキシ)—1—(6—フルオロベンゾ[b]チオフェン—5—イル)エタノン9.5 gを得る。

(2) 2—(2—クロロエトキシ)—1—(6—フルオロベンゾ[b]チオフェン—5—イル)エタノン4.5 gのテトラヒドロフラン45 ml溶液に—10℃で(R)—5、5—ジフェニル—2—メチル—3、4—プロパノ—1、3、2—オキサザボロリジン0.46 gを加えた後に、1M—ボランテトラヒドロフラン溶液9.9 mlを滴下する。室温まで昇温後、同温度で1.5時間攪拌後、水100 mlおよび酢酸エチル100 mlを加え有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液：トルエン：酢酸エチル=10：1)で精製すれば、油状の(+)—2—(2—クロロエトキシ)—1—(6—フルオロベンゾ[b]チオフェン—5—イル)エタノール4.5 gを得る。

(3) 製造例1(2)と同様にして(+)—2—(2—クロロエトキシ)—1—(6—フルオロベンゾ[b]チオフェン—5—イル)エタノールより(+)—1—(6—フルオロベンゾ[b]チオフェン—5—イル)—2—[2—(N,N—ジエチルアミノ)エトキシ]エタノールの塩酸塩を得る。

融点 138-139℃

$[\alpha]_D +40.8$ (C=1.40, CH₃OH)

同様にして、次の化合物を得る。

(—)—1—(6—フルオロベンゾ[b]チオフェン—5—イル)—2—[2—(N,N—ジエチルアミノ)エトキシ]エタノールの塩酸塩。

融点 138-139℃

$[\alpha]_D -40.3$ (C=1.13, CH₃OH)

以下に、一般式[1]の1,2—エタンジオール誘導体またはその塩のNGF作用の増強効果について説明する。

[神経突起伸展作用]

(検体化合物) 検体化合物は、特開平 3-47158 号公報、特開平 3-232830 号公報および特開平 4-95070 号公報の化合物および製造例 1-2 の化合物 (表 1~表 6) を使用する。それらのうち製造例 1-2 の化合物以外の物性値 (融点) を表 7 に示す。なお、化合物は、水またはジメチルスルホキシドに溶解させる。

表 1

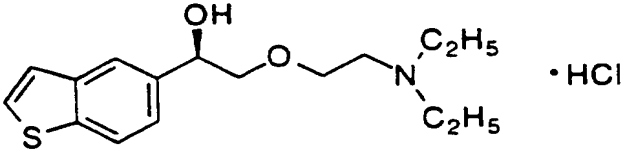
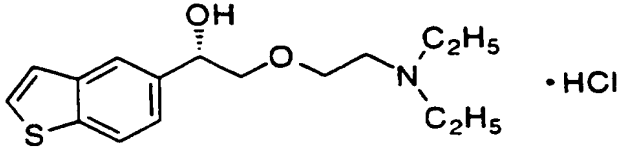
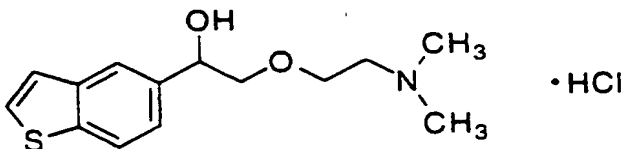
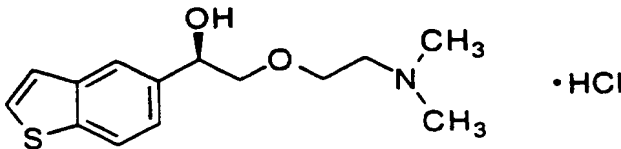
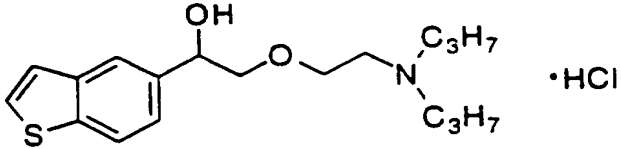
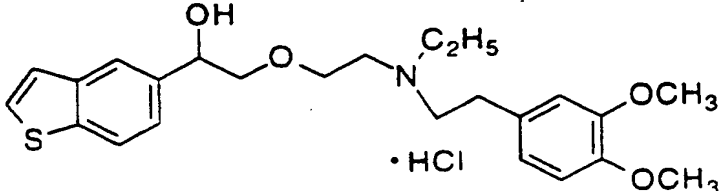
番号	化合物
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 2

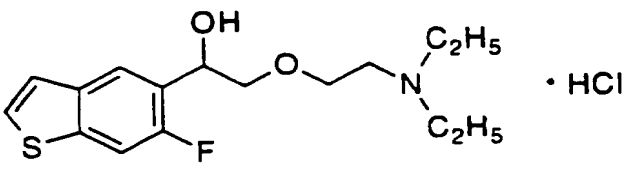
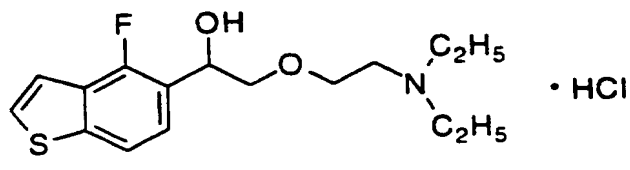
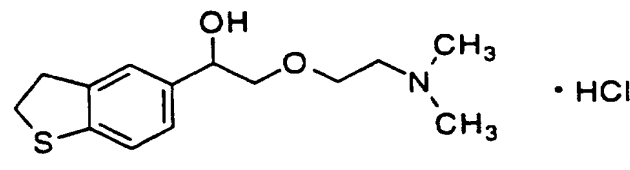
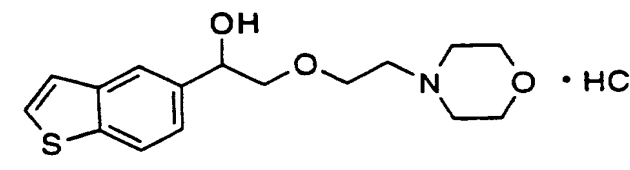
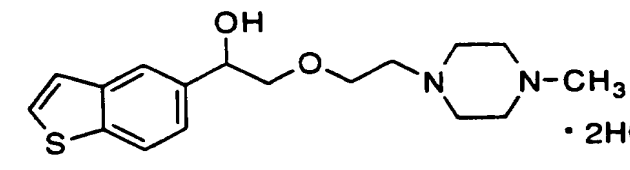
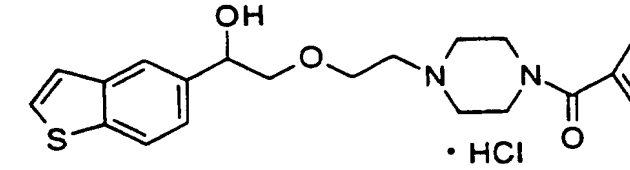
番号	化合物
7	 $\cdot \text{HCl}$
8	 $\cdot \text{HCl}$
9	 $\cdot \text{HCl}$
10	 $\cdot \text{HCl}$
11	 $\cdot 2\text{HCl}$
12	 $\cdot \text{HCl}$

表 3

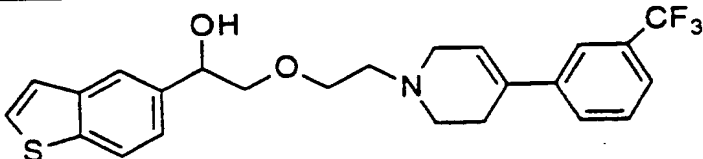
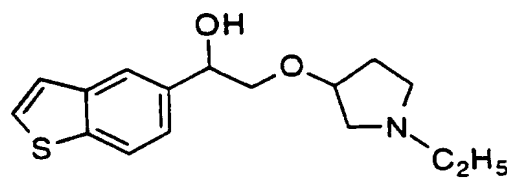
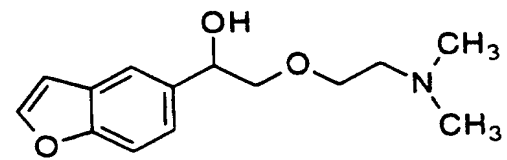
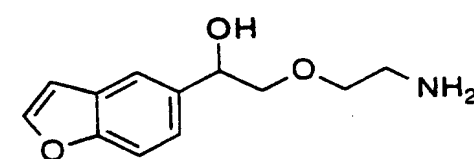
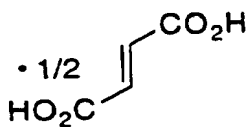
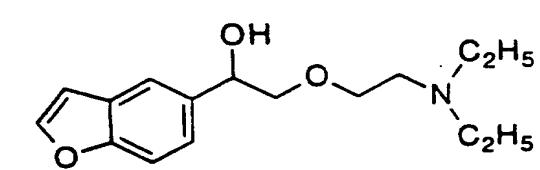
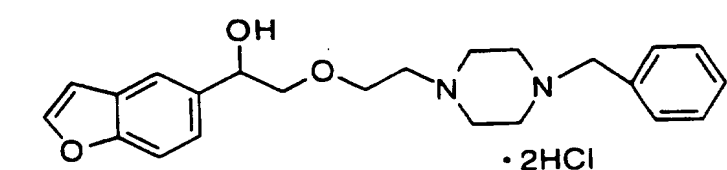
番号	化合物
13	 <chem>COc1ccc(cc1NCCOC(CO)c2ccc3ccsc3c2)C(F)(F)F</chem>
14	 <chem>CCN1CCOC(CO)c2ccc3ccsc3c2</chem> • HCl
15	 <chem>CN(C)CCOC(CO)c1ccc2ccoc2c1</chem> • HCl
16	 <chem>NCCOC(CO)c1ccc2ccoc2c1</chem> • 1/2 
17	 <chem>CCN(CC)CCOC(CO)c1ccc2ccoc2c1</chem> • HCl
18	 <chem>c1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCOC(CO)c3ccc4ccoc4c3</chem> • 2HCl

表 4

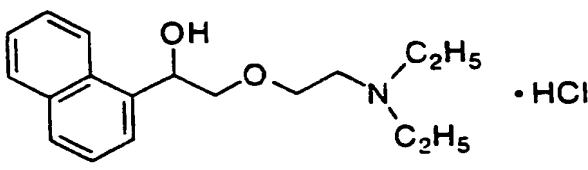
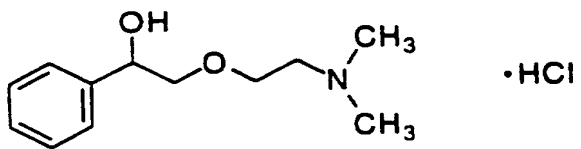
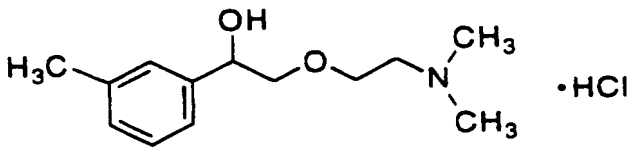
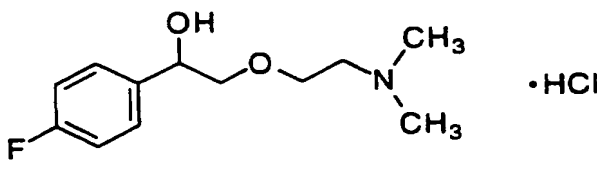
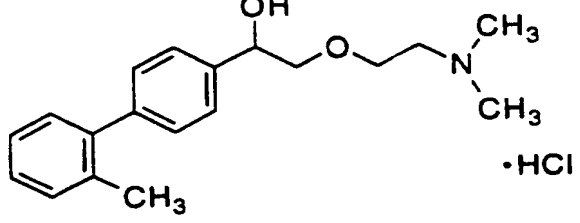
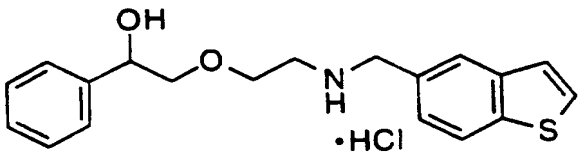
番号	化合物
19	 <chem>CCN(CC)CCOC(Cc1cccc2ccccc12)O</chem> • HCl
20	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1ccccc1)O</chem> • HCl
21	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1cccc(C)c1)O</chem> • HCl
22	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1ccc(F)cc1)O</chem> • HCl
23	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2C)O</chem> • HCl
24	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(c2)CNCCOC(Cc3ccccc3)O</chem> • HCl

表 6

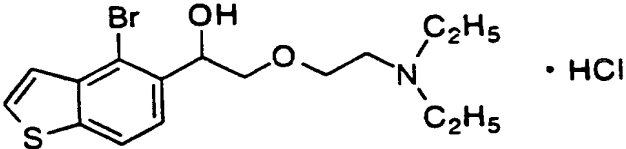
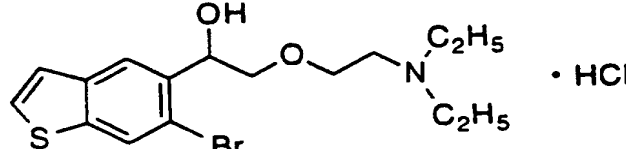
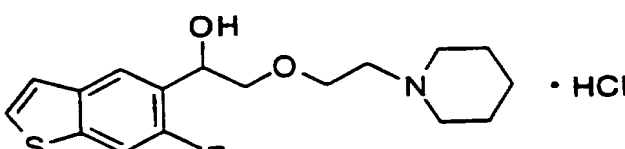
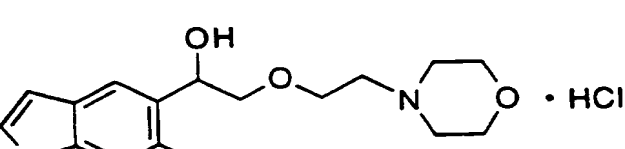
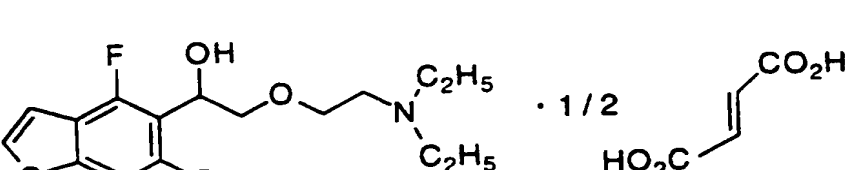
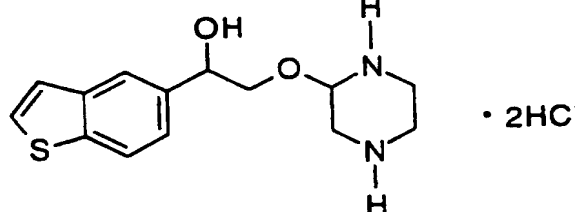
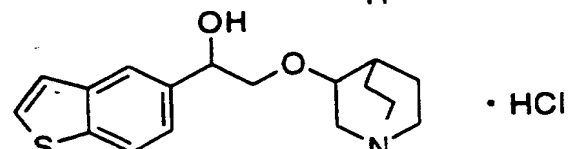
番号	化合物
31	 <chem>BrC1=CC=C(C(=C1)C2=CC=CC=C2C(O)COCCN(CC)CC)S3=CC=CC=C3.[Cl-]</chem>
32	 <chem>BrC1=CC=C(C(=C1)C2=CC=CC=C2C(O)COCCN(CC)CC)S3=CC=CC=C3.[Cl-]</chem>
33	 <chem>FC1=CC=C(C(=C1)C2=CC=CC=C2C(O)COCCN3CCCCC3)S4=CC=CC=C4.[Cl-]</chem>
34	 <chem>FC1=CC=C(C(=C1)C2=CC=CC=C2C(O)COCCN3CCOCC3)S4=CC=CC=C4.[Cl-]</chem>
35	 <chem>Fc1c(F)c(C2=CC=CC=C2C(O)COCCN(CC)CC)c3ccsc34C=CC(=O)O4C(=O)O.[Cl-]</chem>
36	 <chem>C1CN(CCN1)CCOC2=CC=CC=C2C(O)C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4.[Cl-].[Cl-]</chem>
37	 <chem>C1CN(CCN1)CCOC2=CC=CC=C2C(O)C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4.[Cl-]</chem>

表 7

	化合物番号	融点 (℃)
5	1	120-120.5
	2	119.5-120.5
	3	191.5-192.5
	4	180-180.5
10	5	134-137.5
	6	143.5-145
	9	207.5-210
	10	166.5-167.5
	11	232-234
15	12	191.5-193
	13	199-202
	14	163-169
	15	168-169.5
	16	170-173
20	17	109-110
	18	234-234.5
	19	155.5-157
	20	184-185
	21	165-166
25	22	171-172
	23	223-225
	24	157-161

(試験細胞) PC12細胞 [ラット副腎髄質褐色細胞腫 (NGF応答細胞)]

(試験培地) 10%熱非動化 (56℃、30分) 馬血清 (シュミット・バイオテクノロジー社製)、5%熱非動化 (56℃、30分) 牛胎児血清 (ギブコ社製)、60 μ g/ml 硫酸カナマイシンを含有するRPMI1640培地 (日水製薬社製) を用いる。

- (試験方法) PC 12 細胞を上記培地で 8×10^3 cells/ml に調製し、6 穴プレート (ファルコン社製) へ 2ml/well ずつまき、ついで、100ng/ml となるように 2.5 S-NGF (和光社製) [0.1%牛血清アルブミン含有リン酸緩衝生理食塩液に溶解] と最終濃度 10^{-5} M になるように検体化合物を同時に添加し、5% CO_2 、37℃でインキュベーター中で培養する。培養5日後、位相差顕微鏡下3視野を任意に選び、細胞を観察し、細胞体の直径以上に神経突起を伸展した細胞とそうでないものの割合を算出する。なお、検体化合物を加えない対照群の割合を100%とする。結果を表8に示す。

表 8

	化合物番号	添加濃度(M)	神経突起伸展作用(%)
15	1	10^{-5}	136
	2	10^{-5}	129
	3	10^{-5}	123
	4	10^{-5}	117
20	5	10^{-5}	121
	6	10^{-5}	113
	7	10^{-5}	125
	8	10^{-5}	130
	9	10^{-5}	123
25	10	10^{-5}	131
	11	10^{-5}	112
	12	10^{-5}	124
	13	10^{-5}	118
	14	10^{-5}	126

	15	10^{-5}	116
	16	10^{-5}	123
	17	10^{-5}	113
	18	10^{-5}	121
5	19	10^{-5}	112
	20	10^{-5}	124
	21	10^{-5}	114
	22	10^{-5}	112
	23	10^{-5}	112
10	24	10^{-5}	110
	25	10^{-5}	111
	26	10^{-5}	112
	27	10^{-6}	125
	28	10^{-5}	127
15	29	10^{-5}	116
	30	10^{-5}	124
	31	10^{-5}	111
	32	10^{-5}	112
	33	10^{-6}	111
20	34	10^{-5}	116
	35	10^{-5}	110
	36	10^{-5}	124
	37	10^{-5}	117

25 発明を実施するための最良の方法

製剤例 1 (錠剤)

2- [2- (N,N-ジエチルアミノ) エトキシ] -1- (ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エタノールの塩酸塩 (化合物番号 1) 50mg を含有する錠剤を、下記処方を用いて、以下の方法で調製する。

1錠当り：

	化合物番号1の化合物	50mg	⌞
	乳糖	20mg	
	コリドン CL (バسف社製)	15mg	①
5	とうもろこし澱粉	30mg	
	アビセル PH101 (旭化成社製)	50mg	⌞
	ポリビニルピロリドン K-90	5mg	⌞
	軽質無水ケイ酸	18mg	②
	ステアリン酸マグネシウム	2mg	⌞
10	合 計	175mg	

上記①成分の混合物をポリビニルピロリドン K-90の8%水溶液で練合し、60℃で乾燥した後、②成分を混合し、1錠重量 175mg、直径 8 mmの円形錠に打錠する。

製剤例2 (カプセル剤)

- 15 2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エタノールの塩酸塩(化合物番号1) 50mgを含有するカプセル剤を、下記処方を用いて、以下の方法で調製する

1カプセル当り：

	化合物番号1の化合物	50mg	⌞
20	乳糖	20mg	①
	とうもろこし澱粉	53mg	
	コリドン CL (バسف社製)	2mg	⌞
	ポリビニルピロリドン K-90	5mg	⌞
	アビセル PH302 (旭化成社製)	18mg	②
25	ステアリン酸マグネシウム	2mg	⌞
	合 計	150mg	

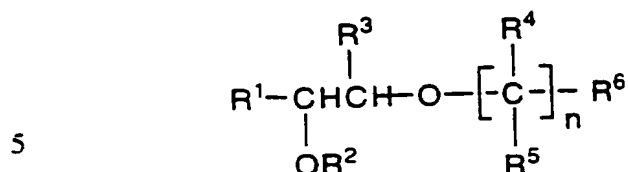
上記①成分の混合物をポリビニルピロリドン K-90の8%水溶液で練合し、60℃で乾燥した後、②成分を混合し、1カプセル当たり 150mgを3号ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得る。

産業上の利用可能性

- 一般式 [I] の 1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、NGF作用の増強効果を有し、中枢神経系および末梢神経系の変性による各種の疾患、たとえば、アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞蹈病、各種ニューロバシーおよび
- 5 リレイ・デイ症候群、外傷性神経障害、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの治療薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式



「式中、 R^1 は、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルまたは複素環式基を； R^2 は、水素原子または低級アルキル基もしくはヒドロキシル保護基を； R^3 は、水素原子または低級アルキル基を； n 個の R^4 は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； n 個の R^5 は、同一または異なって水素原子または低級アルキル基を； R^6 は、置換されていてもよいアミノもしくは含窒素複素環式基またはアンモニオ基を；および n は、0または1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表される1,2—エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

2. R^1 が、置換されていてもよいフェニル基； R^2 が、水素原子またはヒドロキシル保護基； n 個の R^4 が、同一または異なって水素原子または低級アルキル基； n 個の R^5 が、水素原子； R^6 が、置換されていてもよいアミノ、ベンゾチエニルメチルアミノ基である請求の範囲1に記載の1,2—エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

3. R^1 が、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基または低級アルキル置換ビフェニル基； R^2 が、水素原子； n 個の R^4 が、水素原子； n 個の R^5 が、水素原子； R^6 が、置換されていてもよいアミノ基である請求の範囲2に記載の1,2—エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

4. R^1 が、置換されていてもよいナフチル基； R^2 が、水素原子またはヒドロキシル保護基； n 個の R^4 が、同一または異なって水素原子または低級アルキル基； n 個の R^5 が、水素原子； R^6 が、置換されていてもよいアミノ、ピロリル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、

キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリルもしくはチアジアゾリル基またはアンモニオ基である請求の範囲1に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

- 5 5. R^1 が、ナフチル基； R^2 が、水素原子； R^3 が、水素原子； n 個の R^4 が、水素原子； R^6 が、置換されていてもよいアミノ基である請求の範囲4に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

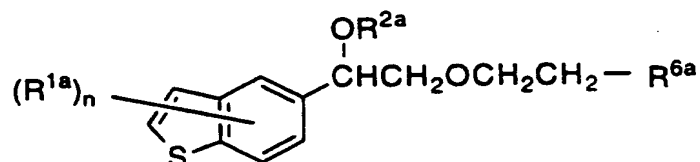
6. R^1 が、置換されていてもよい複素環式基である請求の範囲1に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

- 10 7. R^1 が、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシもしくはフェニル基で置換されていてもよいベンゾチエニル、ベンゾフラニルまたは2,3-ジヒドロベンゾチエニル基； R^2 が、水素原子； R^3 が、水素原子； n 個の R^4 および n 個の R^5 が、水素原子； R^6 が、低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアロイル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよいアル低級アルキル基およびハロ低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニルまたはモルホリニル基である請求の範囲6に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

- 20 8. R^1 が、ハロゲン原子または低級アルキル基で置換されていてもよいベンゾチエニル基； R^6 が、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基； n が2である請求の範囲7に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

- 25 9. R^1 が、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾ[b]チオフェン-5-イル基； R^6 が、ジ低級アルキルアミノ基である請求の範囲8に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩を含有する神経成長因子の作用増強剤。

10. 一般式、



- 5 「式中、 R^{1a} は、 n 個の同一または異なって、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を； R^{2a} は、水素原子またはヒドロキシル保護基を； R^{6a} は、低級アルキル基で置換されたアミノ基または1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を； n は、
- 10 0または1～5までの整数を示す。」

で表される1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。

- 1 1. R^{1a} が、 n 個の同一または異なって、低級アルキル基を； n が1～5の整数である請求の範囲10に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。
- 15 1 2. R^{1a} が、 n 個の同一または異なって、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子； n が1～5の整数である請求の範囲10に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。
- 1 3. R^{1a} が、フッ素原子； n が1～5の整数である請求の範囲10に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。
- 20 1 4. R^{1a} が、6位に結合したフッ素原子； R^{2a} が、水素原子； R^{6a} の低級アルキル基で置換されたアミノ基が、ジエチルアミノ基； n が、1である請求の範囲10に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。
- 1 5. R^{1a} が、4位に結合したフッ素原子； R^{2a} が、水素原子； R^{6a} の低級アルキル基で置換されたアミノ基が、ジエチルアミノ基； n が、1である請求の
- 25 範囲10に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。
- 1 6. 1,2-エタンジオール誘導体が光学活性体である請求の範囲14または15に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩。
- 1 7. 請求の範囲10～16のいずれかに記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩の神経成長因子の作用増強剤としての利用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D333/52, A61K31/38, A61K31/135, A61K31/34,
A61K31/395, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D333/52, A61K31/38, A61K31/135, A61K31/34,
A61K31/395, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/535, A61K37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 4-95070, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), March 27, 1992 (27. 03. 92) (Family: none)	10 - 11
X	EP, 383281, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), August 22, 1990 (22. 08. 90) & JP, 3-47158, A & JP, 3-197422, A & JP, 3-232830, A	10 - 11
Y	JP, 4-95070, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), March 27, 1992 (27. 03. 92)	1 - 9, 12 - 17
Y	EP, 383281, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), August 22, 1990 (22. 08. 90) & JP, 3-47158, A & JP, 3-197422, A & JP, 3-232830, A	1 - 9, 12 - 17
Y	Science, Vol. 259, No. 5093 (1993) p. 373-377	1 - 9, 12 - 17
Y	Biomecl. Lett., Vol. 48, No. 191 (1993) p. 209-227	1 - 9, 12 - 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
December 1, 1995 (01. 12. 95)

Date of mailing of the international search report
December 19, 1995 (19. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D333/52, A61K31/38, A61K31/135,
A61K31/34, A61K31/395, A61K31/40,
A61K31/495, A61K31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D333/52, A61K31/38, A61K31/135,
A61K31/34, A61K31/395, A61K31/40,
A61K31/495, A61K31/535, A61K37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 4-95070, A (富山化学工業株式会社), 27. 3月. 1992 (27. 03. 92) (ファミリーなし)	10-11
X	EP, 383281, A (富山化学工業株式会社), 22. 8月. 1990 (22. 08. 90) & JP, 3-47158, A & JP, 3-197422, A & JP, 3-232830, A	10-11
Y	JP, 4-95070, A (富山化学工業株式会社),	1-9,

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 12. 95

国際調査報告の発送日

9.12.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田 正人 ⑧

4 C 9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	27. 3月. 1992 (27. 03. 92)	12-17
Y	EP, 383281, A (富山化学工業株式会社), 22. 8月. 1990 (22. 08. 90) & JP, 3-47158, A & JP, 3-197422, A & JP, 3-232830, A	1-9, 12-17
Y	Science, Vol. 259 No. 5093 (1993) p. 373-377	1-9, 12-17
Y	Biomecl. Lett., Vol. 48 No. 191 (1993) p. 209-227	1-9, 12-17

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES.

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)